

# СИНДРОМ ГІПЕРГАЛЬМУВАННЯ ЯЄЧНИКІВ. КОРЕКЦІЯ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ ПРЕПАРАТОМ «МІОКСЕЛЬ»

Н. В. Крячкова, канд. мед. наук, Т. О. Лоскутова, д-р мед. наук,

Т. В. Демченко, канд. мед. наук

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Кафедра акушерства та гінекології

## Список скорочень:

АМГ – антимюллерів гормон

ГнРГ – гонадотропін-релізинг-гормон

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ІМЕ – індекс маси тіла

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

СГЯ – синдром гіпергальмування яєчників

СКПЯ – синдром полікістозних яєчників

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

**С**индром гіпергальмування яєчників – це форма вторинної аменореї, яка характеризується відсутністю менструацій після тривалого приймання препаратів, що гальмують гонадотропну функцію гіпофізу. Частота СГЯ становить 16–30 % від загальної кількості хворих із вторинною аменореєю [1; 4; 7].

За даними Miller and Notter (2001) та Kwiecien et al. (2003), СГЯ розвивається в разі генетично обумовленої недостатності секреції гіпоталамічного релізинг-гормону, а також після тривалого приймання КОК другого покоління, гестагенний компонент яких левоноргестрел і норгестрел [9; 10].

Незважаючи на те що якісний і кількісний склад гормональних контрацептивів постійно вдосконалюється, розширюється спектр можливих комбінацій їхніх компонентів, вторинна аменорея після скасування КОК спостерігається у 2–4 % жінок, особливо в ранньому й пізньому періоді фер-

тильності [12; 13]. Встановлено: чим більша доза й тривалість приймання препаратів, тим частіше розвивається синдром гіпергальмування функції гіпофізу [4; 10; 11]. Аменорею тривалістю понад шість місяців після припинення приймання КОК пояснюють гальмуванням функції яєчників, так званим СГЯ [5]. За результатами досліджень [6; 8], після завершення шестимісячного курсу рівень естрадіолу в жінок, які отримували КОК у пролонгованому режимі, був нижчим, ніж у пацієнток, які застосовували препарат у стандартному циклічному режимі. Водночас спостерігалось зниження від початку підвищеного рівня ЛГ. Зараз більшість дослідників вважають, що гальмування функції яєчників розвивається в результаті вибіркової гіпоталамо-гіпофізарної недостатності під впливом тривалого безперервного медикаментозного гальмування секреції гонадотропінів, що залишається й після їхнього скасування. Негативний вплив на яєчники й матку є вторинним – внаслідок гальмування гонадотропної функції гіпофі-

зу. Дослідження симпатoadреналової системи після припинення приймання КОК довели виснаження катехоламінів і блокування виділення ГнРГ. У цьому разі посилюються синтез і секреція пролактину, що в клінічному плані проявляється ятрогенною гіперпролактинемією галактореєю – аменореєю.

Допускаючи первинність механізмів порушення центральної регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи при СГЯ, не можна виключати периферичні ланки репродуктивної системи (яєчники, матка). Тому цю патологію доцільно називати синдромом гіпергальмування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи.

Coutinho et al. (1995) та Miller and Notter (2002), Archer (2006) [17; 18; 19] провели три великих рандомізованих дослідження (див. табл.1). Їхні дані вказують на те, що в більшості пацієнток у разі безперервного приймання КОК протягом року розвивається вторинна аменорея.



ТАБЛИЦЯ 1

**ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ В ЖІНОК, ЯКІ БЕЗПЕРЕРВНО ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ, ЩО МІСТЯТЬ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ (КОЖНА УПАКОВКА ПО 28 ТАБЛЕТОК)**

Дослідження (рік)	Pill packs 1–3, %	Pill pack 12–13, %
Coutinho (1995)	67,6	87,5
Miller (2002)	16	72
Archer (2006)	2,3	58,7

У дослідженні Davis et al. (2008) [6] показано, що відновлення менструацій після припинення приймання КОК відбувається протягом 50–120 днів у 94,7 % пацієнток, з них у 75 % – через 50–55 днів. Під час УЗД статевих органів виявлено незначне зменшення розмірів яєчників із мультифолікулярною структурою. У пацієнток з аменореєю та галактореєю-аменореєю – гіпоплазію матки, товщина ендометрію менш як 5–6 мм.

Унаслідок пригнічення гіпоталамо-гіпофізарних структур тривалим прийманням КОК, за відсутності органічної патології й недостатньої стимуляції яєчників спостерігається зниження рівнів ФСГ і ЛГ, а також дефіцит естрогенів, що може зумовити ризик розвитку ендокринних форм безпліддя [6; 10; 15]. Безпліддя ендокринного генезу, зумовлене ановуляцією та гіпоестрогенією, знижує якість життя, пояснює невдалі результати ЕКЗ і допоміжних репродуктивних технологій, розвиток серйозних гестаційних ускладнень й екстрагенітальних захворювань, складність вибору методів персоналізованої терапії. І це далеко не повний перелік проблем, пов'язаних із вторинною аменореєю [3; 5; 6].

З викладеного вище випливає необхідність проведення в жінок своєчасної корекції СГЯ та профілактики можливих ускладнень – від порушення фертильності до перинатальних втрат.

Що ж сьогодні визначає тактику лікаря в разі звернення молодшої жінки з проявами СГЯ? Насамперед, необхідність її обстеження з метою уточнення причини вторинної аменореї, встановлення конкретного діагнозу, що дає змогу обґрунтувати призначення відповідної ефективної й безпечної терапії. Вибір препарату й тривалість лікування мають бути персоналізовані й узгоджені з пацієнткою з огляду на її фертильні плани.

З урахуванням майбутнього материнства й планування сім'ї цим жінкам потрібне преградиварне консультування під час кожного відвідування акушера-гінеколога або сімейного лікаря [1; 11]. Його метою є виявлення потенційних ризиків для матері, плода й перебігу вагітності, а також своєчасна корекція вторинної аменореї після припинення приймання КОК.

Дискусія про ефективність різних методів корекції торкається можливості біорегуляторної медицини. Цей метод логічно й практично розвинув принципи медицини, яка передбачає комплексний підхід до лікування людини як єдиної біологічної системи. Перевагою біорегуляторної системної медицини перед іншими напрямками є близькість її теоретичних постулатів багатьом сучасним уявленням про патогенез акушерської та гінекологічної патології. Саме тому триває пошук інструментів впливу на ці патогенетичні ланки. Досить перспективним у цьому плані є використання препаратів інозиту. Доцільність їхнього застосування обґрунтовано доведеною участю молекул інозиту в численних фізіологічних функціях організму та певних порушеннях обмінних процесів [16].

Ураховуючи роль інозиту в реалізації ефектів ЛГ і ФСГ, у процесах дозрівання яйцеклітин та інвазії трофобласта при закріпленні бластоцисти, його впливу на функціональний стан ооцитів, він може стати реальною профілактикою синдрому гіперзаторможеної яєчників і купірування ряду порушень менструальної функції, пов'язаної з розвитком вторинної аменореї. У літературі представлено достатню кількість досліджень ефективності застосування інозиту при порушеннях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. У цих публікаціях йдеться про поліпшення функції яєчників не лише завдяки відновленню її спонтанної активності й збільшенню частоти овуляцій, а й поліпшенню дозрівання фолікулів. Крім того, важливий ефект інозиту – його здатність поліпшувати стан жирового обміну, порушення якого є причиною зниження продукування головних гормонів, що регулюють процеси фолікуло- й оогенезу, ЛГ і ФСГ [3; 16].

Інозитол є хімічною сполукою C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, спиртом циклогексану з п'ятьма екваторіальними й однією гідроксильною групою. Ця речовина поширена в природі. Існує її дев'ять стереоізомерних форм, та міо-інозитол (MI) – найпоширеніший у рослинах і тканинах тварин. Джерелом надходження MI для людини є рослинні продукти: злакові, бобові, горіхи, дині, апельсини. Кілька досліджень довели, що молекула інозиту бере участь у передаванні сигналів з боку інсуліну на клітинному рівні [15]. Треба зазначити, що в рослинних продуктах MI загалом міститься у вигляді фітинової кислоти, що наполовину зменшує його біодоступність. В організмі людини MI приблизно 4 г на добу у вільній формі синтезується в нирках, статевих залозах і головному мозку. MI є компонентом клітинних мембран і відіграє важливу роль у клітинному морфогенезі й цитогенезі, у синтезі ліпідів, а також у підтриманні структури клітинних мембран й у клітинному рості. MI бере участь в активації сигнальних білків, й тим самим регулює численні клітинні процеси, у тому числі гаметогенез, запліднення, клітинну проліферацію, розвиток клітин, нейронну активність [16].

Зважаючи на викладене, інтерес викликає інноваційний інозитолвмісний комбінований препарат «Міоксель» (VELIT Біофармасьютікалс ГмбХ, Австрія, м. Відень, Воллзеїл 1-3/3/3.2, 1010. VELIT Biopharmaceuticals GmbH, Austria. 1010 Wien – Wollzeile 1-3/3/3.2, Austria) з оригінальною багатокомпонентною формулою вітамінів і мікроелементів. У його складі: міо-інозитол – 2 000 мг, фолієва кислота – 400 мкг, вітамін D3 – 1 000 МО, селен – 55 мкг, магній – 400 мг, цинк – 10 мг, вітаміни групи В: B1 – 1,1 мг, B2 – 1,4 мг, B3 – 16 мг, B5 – 6 мг, B6 – 1,4 мг, B12 – 25 мкг.



Згідно з останнім гайдлайном із лікування, діагностики та профілактики СПКЯ (2018 р.) призначення препаратів інозитолу (у будь-якій формі) слід розглядати як експериментальну терапію СПКЯ з наявними доказами ефективності, що потребують подальших досліджень [2].

Зупинимось на важливості для людського організму складових препаратів.

Фолієва кислота – 400 мкг у саше. Проблема нестачі вітаміну В9 є актуальною для нашої країни, оскільки він необхідний для поділу й росту нових клітин в організмі, синтезу мелатоніну й метаболізму кількох важливих амінокислот. Фолієва кислота бере участь й у реплікації ДНК клітин. Вона відіграє особливу роль під час вагітності, бо стимулює еритро- та лейкопоез [7; 16].

Холекальциферол – 1 000 МО у саше. З дефіцитом вітаміну D3 пов'язують анемії, гестози, невиношування вагітності, вроджені вади й дефекти розумового розвитку дитини. Його значення для жінки не можна недооцінювати. На сьогодні опубліковано багато даних про роль дефіциту цього вітаміну в патогенезі не лише патології кісткової системи, а й ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, запалення, порушень репродуктивного здоров'я, аутоімунної й онкологічної патології. Активні метаболіти холекальциферолу регулюють проліферацію й диференціацію клітин, синтез ліпідів, білків, ензимів і гормонів, роботу органів і систем, забезпечують захисну й репродуктивну функції та сприяють зниженню рівня судиноендотеліального чинника росту в сироватці крові пацієнток зі СПКЯ. Після приймання вітаміну D3 результати продемонстрували значне зменшення міжменструальних інтервалів, показника гірсутизму Феррімана-Гольмвея й тригліцеридів. Цікаво, що після додавання в схему лікування цього вітаміну вміст судиноендотеліального чинника росту позитивно корелював із тригліцеридами. Низка публікацій демонструє зв'язок між дефіцитом вітаміну D і рівнями тестостерону, дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС) і секстероїдів'язуючого глобуліну (ССЗГ). Описана позитивна кореляція між рівнем ССЗГ і 25(OH) D у плазмі крові, а також негативна –

між вітаміном D і гірсутним числом, причому показники залишалися статистично значущими після похибки на ІМТ. Зниження рівня вітаміну D можна розглядати як тригер у формуванні гормональних дисбалансів із гіперандрогенним домінуванням у жінок [4; 7].

Селен (55 мкг у саше) здійснює антиоксидантний вплив на організм, запобігає росту аномальних клітин, сповільнює старіння, зміцнює імунну систему, сприяє активності вітаміну Е, бо є його синергістом, захищає клітини від вільних радикалів, бере участь у багатьох біохімічних реакціях, насамперед, у підтримці окислювально-відновного балансу й обміну гормонів щитоподібної залози [7].

Магній (400 мг у саше) регулює синтез інсуліну, підтримує нормальний рівень глюкози в крові, знижує ризик безпліддя, що й пов'язаний з коливаннями цього рівня. Вірогідно знижує прогресування інсулінорезистентності при діабеті II типу.

Цинк (10 мг у саше) є важливим мікроелементом в обміні вуглеводів і статевих гормонів.

Тіаміну гідрохлорид (вітамін В1, 1,1 мг у саше) як кофермент бере участь у вуглеводному обміні, критичних метаболічних реакціях, пов'язаних із метаболізмом енергії, функціонуванні нервової системи.

Рибофлавін (вітамін В2, 1,4 мг у саше) – важливий каталізатор процесів клітинного дихання. Перетворюється в організмі на два коферменти – флавінмононуклеотид і флавінаденіндинуклеотид, які необхідні для нормального клітинного дихання й метаболізму ліпідів. Вітамін В2 також потрібен для активації піридоксину й перетворення триптофану на ніацин. Дефіцит цього вітаміну пов'язаний із безпліддям.

Нікотинамід (вітамін В3, 16 мг у саше) необхідний для синтезу гормонів кортизону, тироксину й інсуліну, а також статевих гормонів естрогену, прогестерону й тестостерону. Під час лікування СПКЯ вітамін В3 покращує чутливість до інсуліну за наявності інсулінорезистентності.

Кислота пантотенова (вітамін В5, 6 мг у саше) як складова коензиму А сприяє

розвитку й регенерації клітин епітелію й ендотелію. Коензим А діє як каталізатор, взаємодіючи з вітамінами В1, В2, В3, В6. Пантотенова кислота необхідна й для синтезу вітаміну D, стероїдних гормонів, холестерину, еритроцитів, порфіринів, нейромедіаторів.

Піридоксину гідрохлорид (вітамін В6, 1,4 мг у саше) як кофермент бере участь у білковому обміні й синтезі нейромедіаторів. Важливий для жінок, які вже приймали оральні контрацептиви, що могло призвести до виснаження наявного депо піридоксину в організмі. Необхідний для синтезу жіночих статевих гормонів.

Ціанокобаламін (вітамін В12, 25 мкг у саше) бере участь у синтезі нуклеотидів, є важливим чинником нормального росту, кровотворення й розвитку епітеліальних клітин. Необхідний для метаболізму фолієвої кислоти й синтезу мієліну. Бере участь в абсорбції заліза й дозріванні ооцитів. Наукові дослідження демонструють, що застосування вітаміну В12 сприяє підвищенню фертильності жінок.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінювання ефективності застосування препарату «Міоксель» у пацієнток зі вторинною аменореєю на тлі СГЯ з позицій біорегуляторної системної медицини.

## МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 36 жінок (2016–2018 рр.) віком 22–38 років. З них 20 приймали КОК другого й третього покоління (гестагенний компонент – левоноргестрел, гестоден, дезогестрел) з метою контрацепції протягом 3–7 років, 16 – монофазні КОК як у циклічному режимі, так і в безперервному (84 дні) з лікувальною метою (аденоміоз, дисменорея, синдром болісної овуляції, нерегулярність менструального циклу).

Гінекологічний анамнез: менархе у 21 пацієнтки відбулося своєчасно, у 15 – пізні менархе (15–16 років), з них у семи – менструації поступово набули характеру олігоменореї. З 36 пацієнток тільки 16 зазначили наявність вагітності в анамнезі, що завершилася терміновими пологами. З них фізіологічні пологи були у 12 жінок, у двох – гіпотонічна кровотеча, в однієї – кесарів розтин через відшарування нормально



ТАБЛИЦЯ 2

розташованої плаценти та ще в однієї пацієнтки під час пологів спостерігалася слабість родової діяльності.

Соматичний анамнез: практично всі досліджувані відзначали високу частоту перенесених інфекційних захворювань, у тому числі вірусних, і стресових ситуацій. Відсутні цукровий діабет і кардіоваскулярні захворювання: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, атеросклероз, венозна недостатність нижніх кінцівок.

Для оцінювання антропометричних даних застосовували підрахунок ІМТ, що вираховується як відношення маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>). Жінки були рандомізовані за ІМТ, середній показник становив  $23,8 \pm 1,1$ .

У пацієнток визначили рівні гормонів на 40–50 день від приймання останньої таблетки КОК і після чотирьох місяців застосування препарату «Міоксель» у менструальному циклі (базальні рівні гормонів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, ДГЕАС, АМГ, тестостерону вільного (Твільн.) визначали на 3–5-й день менструального циклу, рівень прогестерону – на 20–22-й). Оддиниці вимірювання: естрадіолу (Е2) – пг/мл; ДГЕАС – мкг/дл; ЛГ – од/л; ФСГ – од/л; пролактину (Прл) – нг/мл; Твільн. – пмоль/л.

Проводили УЗД органів малого таза з розрахунком об'єму яєчників і підрахунком кількості фолікулів, оцінювали стан функціонального шару. Статистично оброблювали дані стандартними методами описової й категоріальної статистики.

Пацієнтки зі вторинною аменореєю отримували «Міоксель» протягом чотирьох місяців по одному саше двічі на добу. Клінічно для всіх жінок об'єднувальним симптомом була аменорея. Гормональне обстеження цієї групи виявило достовірне зменшення в периферичній крові рівня ДГЕАС ( $p < 0,03$ ) і підвищення прогестерону й Е2 ( $p < 0,03$ ). Різниця між показниками ФСГ, ЛГ, Прл, Твільн. не суттєва ( $t < 2$ ).

Аналізуючи ефективність використання інозитолвмісного комбінованого препарату «Міоксель» протягом чотирьох місяців у пацієнток із вторинною аменореєю на тлі СГЯ, необхідно підкреслити його статистично значущий

# ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З СГЯ ДО Й ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТОМ «МІОКСЕЛЬ»

Показник	До лікування	Після лікування
ФСГ, од/л	$3,9 \pm 0,3$	$6,9 \pm 3,7$
ЛГ, од/л	$4,1 \pm 0,9$	$6,3 \pm 1,2$
Прл, нг/мл	$12,8 \pm 0,9$	$15,7 \pm 1,3$
ДГЕАС, мкг/дл	$284,6 \pm 2,31$	$207,8 \pm 7,7$
Е2, пмоль/л	$94,9 \pm 3,1$	$362,9 \pm 2,3$
Твільн., пмоль/л	$4,4 \pm 1,4$	$2,01 \pm 0,2$
Прогестерон, нг/мл	$0,64 \pm 1,1$	$82,3 \pm 2,3$

вплив на гормональні процеси в гіпофізарно-яєчниковій системі. Жодних побічних ефектів під час лікування препаратом не виявлено. Вже через визначений термін після проведення терапії нормалізація менструальної функції спостерігалася у 25 (70 %) пацієнток, під час лікування спонтанна овуляція відзначена в чотирьох жінок. Бажана вагітність настала після проведеної терапії в 10 (23 %) пацієнток. Слід зазначити, що в більшості з них не було репродуктивних планів. Для пацієнток, в яких не досягнуто прогнозований позитивний результат, стратегія лікування переглянута відповідно до клінічних протоколів.

## ВИСНОВКИ

1. У разі приймання естрогенгестагенних комбінованих контрацептивів може утворюватися синдром гіпергальмування всіх структур нейрогуморальної регуляції репродуктивної системи (як центральних – нейротрансмітерні механізми, гіпоталамус, гіпофіз, так і периферичних – гонади й інші периферійні ендокринні органи, матка). Початком розвитку синдрому може бути будь-яка ланка системи регуляції. Найчастіше першою пошкоджується та структура, в якій раніше вже була прихована субклінічна форма недостатності. Тому реальною профілактикою синдрому гіпергальмування є ретельний відбір пацієнток перед тривалим призначенням естрогенгестагенних препаратів. Таких жінок необхідно всебічно обстежувати й з ура-

хуванням даних анамнезу оцінювати стан репродуктивної системи.

2. Клінічна ефективність лікування препаратом «Міоксель» (на основі міо-інозитулу в комбінації з комплексом вітамінів) була доведена відновленням менструації (70 % досліджуваних) й відновленням овуляції (38,8 %).

3. Проведене дослідження доводить клінічну ефективність корегування «Міокселем» низки порушень менструальної функції, пов'язаних з розвитком вторинної аменореї. Згідно з ним препарат слід призначати терміном не менш як чотири місяці. ■

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камінський В. В., Татарчук Т. Ф., Дубоссарская Ю.О. Національний консенсус щодо ведення пацієнок з гіперандрогенією // Репродукт. ендокринологія. – 2016. – № 4 (30). – С. 19–31.
2. Семенина Г. Б. Ендокринні та обмінно-метаболическі порушення в жінок із синдромом полікістозних яєчників і нові можливості їхньої корекції // Репродукт. ендокринологія. – 2016. – № 6 (32). – С. 69–76.
3. Ісламова Г. О. Современный менеджмент синдрома поликистозных яичников у пациенток без ожирения // Слово о здоровье. – 2018. – №5. – С. 30–35.
4. Гилязутдинов И. А., Гилязутдинова З. Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: рук. для врачей. – Казань: Медицина, 2004, – 380 с. Jacobs H.S, Knuth U.A, Hull M.G., Franks S. Post-"pill" amenorrhoea-cause or coincidence? Br Med J. 1977. Oct.8; 2: 940–942.
5. Davis A.R., Kroll R., Soltes B. et al. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. Fertil Steril. 2008; 89: 1059–63.
6. Gordon C. M., Ackerman K. E., Berga S. L., Kaplan J. R. et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 1–27.
7. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. Ther Clin Risk Manag. 2008 Oct; 4(5): 905–911. Published online 2008 Oct. PMID:PMC2621397. PMID:19209272.
8. Post-pill amenorrhea: A causal study. Fertility and Sterility. 1981 Nov;36(4):472-6.
9. Hull MGR, Bromham DR, Savage PE, Jackson JAM, Jacobs HS: Normal fertility in women with post-pill amenorrhoea. Lancet 1:1329, 1981
10. Тихомиров А. А., Лубнин Д. М. Практическая гинекология: рук. для врачей. – М.: Мед. инф. агентство, 2009. – 432 с.
11. Master-Hunter T., Heiman D. L. Amenorrhea: evaluation and treatment. Amer. Fam. Physician. 2006; 73 (8):1374–1382.
12. Bloomfield D. Secondary amenorrhea. Pediatr. Rev. 2006; 27 (3):113–114.
13. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I. et al. Effect of myo-inositol supplementation oocytes quality on PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol. 2011;15:509-514.
14. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. Gynecol Endocrinol. 2017;123:700-3.
15. Gard D., Tal R. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. Int J Endocrinol. 2016;2016:1-9.
16. Коутиньо Э. М., О'Дуайер Э., Барбоса И. С., Жи-Пинг Г., Шаабан М. М., Абул-Ойун М. и др. Сравнительное исследование прерывистого и непрерывного применения противозачаточных таблеток, вводимых вагинальным путем. Контрацепция 1995 г.; 51: 355–358.
17. Миллер Л., Хьюз Дж. Непрерывное введение 100 мкг левоноргестрела и 20 мкг этинилэстрадиола: рандомизированное контролируемое исследование. Акушерство и гинекология 2002; Том 99: 25S.
18. Арчер Д., Дженсен Дж., Джонсон Дж., Борисут Х., Грубб Дж., Константин Дж. Оценка непрерывного режима левоноргестрела / этинилэстрадиола: результаты исследования фазы 3. Контрацепция 2006;74 (6):439-445.